

Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce — III Deklaracja Sopotka

Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Recommendation for the management of dyslipidemia in Poland — Third Declaration of Sopot. Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy

Filip M. Szymański¹, Marcin Barylski², Barbara Cybulska³, Beata Wożakowska-Kapłon^{4, 5}, Zbigniew Krasiński⁶, Artur Mamcarz⁷, Krystyna Widecka⁸, Anna E. Płatek^{1, 9}, Dariusz Dudek¹⁰, Agnieszka Mickiewicz¹¹, Adam Kobayashi^{12, 13}, Grzegorz Dzida¹⁴, Stefan Grajek¹⁵, Marcin Wełnicki⁷, Tomasz Zubilewicz¹⁶, Marcin Ufnal¹⁷, Dagmara Hering¹⁸, Katarzyna Mizia-Stec¹⁹, Jarosław D. Kasprzak²⁰, Marek Koziński²¹, Jacek Imiela²², Krzysztof Narkiewicz¹⁸, Iwona Gorczyca⁴, Marek Postuła²³, Miłosz J. Jaguszewski¹¹, Krzysztof J. Filipiak¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie

⁴Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świątokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

⁵Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

⁶Klinika Chirurgii Naczyniowej, Angiologii i Flebologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁷III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁸Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

⁹Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

¹⁰II Oddział Kliniczny Kardiologii oraz Interwencji Sercowo-Naczyniowych Szpitala Uniwersyteckiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

¹¹I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

¹²Wydział Nauk o Zdrowiu i Kultury Fizycznej Uniwersytetu Technologiczno-Humanistycznego im. Kazimierza Pułaskiego w Radomiu

¹³Centrum Interwencyjnego Leczenia Udaru i Chorób Naczyniowych Mózgu Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

¹⁴Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

¹⁵I Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹⁶Katedra i Klinika Chirurgii Naczyń i Angiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

¹⁷Zakład Fizjologii i Patofizjologii Eksperymentalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

¹⁸Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

¹⁹I Katedra i Klinika Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²⁰Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²¹Zakład Podstaw Medycyny Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²²Oddział Wewnętrzno-Kardiologiczny Szpitala Powiatowego w Sochaczewie

²³Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Artykuł publikowany równolegle w: *Cardiol. J.* 2018; 25 (6): 655–665, doi: 10.5603/CJ.2018.0141

Minęły już 4 lata od momentu opublikowania poprzedniej wersji stanowiska grupy ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK) dotyczącego leczenia

dyslipidemii w Polsce [1]. Pierwsza edycja dokumentu obchodzi już ósme urodziny [2]. Inicjatywa ta stanowi kolejne pokłosie dyskusji ekspertów podczas Zimowego Spotkania SFSN PTK w Sopocie.

Tak jak w pierwszych dwóch dokumentach, tak i teraz sformułowano 10 wniosków, które wielokrotnie stanowiły punkt odniesienia w debatach, spotkaniach i sympozjach dotyczących terapii zaburzeń lipidowych i prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego.

Popularność obu edycji, która przerosła oczekiwania autorów, oraz istotne wydarzenia, które nastąpiły

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

w ostatnich latach, stanowią uzasadnienie dla podjęcia próby aktualizacji ówczesnego stanowiska grupy ekspertów w przedstawianym opracowaniu, tak aby odnosiła się ona do obecnych realiów leczenia dyslipidemii w Polsce. Zgodnie z tradycją pozostawiono nazwę dokumentu „Deklaracja Sopocka”.

1. Zaburzenia gospodarki cholesterolowej są najczęściej występującym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Mimo rozwoju farmakoterapii, popularyzacji działań prozdrowotnych i wysiłku włożonego w ciągłą edukację lekarzy oraz pacjentów, dane epidemiologiczne pokazują, że w ostatnich latach sytuacja epidemiologiczna w Polsce nie uległa znaczącej poprawie. Najnowsze analizy epidemiologiczne, pochodzące z badania WOBASZ i WOBASZ II, wskazują, że w latach 2013–2014 (WOBASZ II) hipercholesterolemia występowała u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet pochodzących z reprezentatywnej grupy dorosłych Polaków [3]. Izolowane, obniżone stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) stwierdza się u 5,1% mężczyzn i 7,3% kobiet, a izolowaną hipertriglicydemię — u 5,6% mężczyzn i 2,4% kobiet. Wyniki te nie uległy znaczącej zmianie od lat 2003–2005 (badanie WOBASZ). Co ważne, wśród pacjentów z hipercholesterolemią jedynie 39,4% osób było świadomych swojego schorzenia, 17% było świadomych schorzenia, ale nie stosowało leczenia, 15% było poddanych terapii, ale była ona nieskuteczna, a jedynie 6% pacjentów było świadomych swojej choroby i stosowało leczenie pozwalające na osiągnięcie docelowych wartości lipidogramu.

Omawiane dane są tym istotniejsze, że wyniki badań ogólnoeuropejskich, takich jak EUROASPIRE-IV, dotyczące pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową, pokazują, że w tej grupie osób podwyższone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) występuje u ponad 80% pacjentów, a mimo bardzo powszechnego stosowania statyn tylko 19,3% chorych osiąga docelowe stężenia lipidów [4, 5].

Jednocześnie wyniki badań dotyczących wpływu modyfikacji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowanych w ciągu ostatnich dwóch dekad wskazują, że wydłużenie średniego czasu trwania życia Polaków w dużej mierze wiąże się z ograniczeniem śmiertelności z powodu choroby wieńcowej [6]. Na podstawie modelu IMPACT wykazano, że jednym z czynników decydu-

jących w 39% o zmniejszeniu umieralności z powodu choroby wieńcowej była obserwowana w ostatnich dziesięcioleciach redukcja średniego stężenia cholesterolu w polskiej populacji [6]. Tym istotniejsze jest położenie nacisku na szeroko zakrojone starania zmierzające do obniżenia stężenia cholesterolu na poziomach jednostkowym i populacyjnym.

2. Niski stopień wykrywalności zaburzeń lipidowych jest jedną z przyczyn nieskuteczności leczenia.

Obecnie zaleca się rutynowe badanie lipidogramu u wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 40. rok życia w przypadku mężczyzn, a w przypadku kobiet przeżyły menopauzę lub skończyły 50. rok życia [7]. Tak późne oznaczanie osocznego stężenia cholesterolu i niewłączanie go do panelu badań okresowych czy pracowniczych, a także bilansów zdrowia u dzieci może zmniejszyć szansę wczesnego wykrycia ciężkich przypadków hipercholesterolemii. Do wcześniejszego wykonania badania mogą predysponować następujące sytuacje kliniczne:

- rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego;
- rozpoznana choroba tętnic obwodowych;
- cukrzyca;
- otyłość;
- nadciśnienie tętnicze;
- umiarkowana lub ciężka przewlekła choroba nerek;
- wysokie, bardzo wysokie lub ekstremalnie wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe;
- autoimmunologiczne choroby o podłożu zapalnym (takie jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy czy łuszczyca);
- cukrzyca ciężarnych;
- nadciśnienie tętnicze występujące w czasie ciąży;
- kliniczne objawy dyslipidemii (takie jak żółtaki ściegien i okolic powiek czy zwyrodnienie lipidowe rogówki [rąbek rogówki]);
- wywiad zaburzeń lipidowych lub przedwczesnego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego w rodzinie;
- leczenie antyretrowirusowe.

W każdym przypadku oznaczenia powinny obejmować bezpośredni pomiar stężeń cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), HDL-C i triglicerydów oraz obliczenie stężeń LDL-C (za pomocą wzoru Friedewalda) i cholesterolu nie-HDL. W przypadku występowania hipertriglicydemii (> 400 mg/dl [$> 4,5$ mmol/l]) konieczny jest pomiar stężenia LDL-C metodą bezpośrednią.

Nie jest uzasadnione oznaczanie pojedynczych frakcji lipidowych bez oceny pełnego lipidogramu, a w wybranych sytuacjach klinicznych można rozważyć poszerzenie oceny o oznaczenie stężeń apolipoproteiny B (apoB), apolipoproteiny A (apoA), lipoproteiny a (Lp[a]), stosunku apoB do apoA oraz stosunku cholesterolu nie-HDL do HDL-C. Tradycyjnie pomiary stężeń lipidów przeprowadza się na czczo, jednak badania pokazują, że również wyniki oznaczenia stężeń większości frakcji lipidowych są podobne zarówno po posiłku, jak i na czczo. Wyjątek stanowią triglicerydy, których stężenie po posiłku wzrasta średnio o około 30 mg/dl (0,3 mmol/l) [8].

Ponadto, w celu doprecyzowania klasyfikacji w wytycznych europejskich wśród wybranych pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zaleca się oznaczanie stężenia Lp(a) u osób z:

- przedwczesną chorobą układu sercowo-naczyniowego;
- hipercholesterolemią rodzinną;
- przedwczesną chorobą układu sercowo-naczyniowego i/lub zwiększonym stężeniem Lp(a) w wywiadach rodzinnych;
- nawracającymi incydentami sercowo-naczyniowymi mimo optymalnej terapii hipolipemizującej;
- 10-letnim ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w skali Pol-SCORE $\geq 5\%$.

Po rozpoczęciu leczenia hipolipemizującego oznaczenia lipidogramu powinny być wykonywane co 8 ± 4 tygodnie w celu dostosowania terapii, aż do osiągnięcia docelowych stężeń lipidów. U pacjentów, u których kontrola stężeń lipidów w czasie leczenia jest zadowalająca, zaleca się ocenę lipidogramu raz w roku. Ponadto przed rozpoczęciem terapii hipolipemizującej należy oznaczyć stężenia kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*) oraz aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*). Kolejna, jednorazowa ocena ALT jest wskazana po 8–12 tygodniach od włączenia leczenia lub zwiększenia dawki leku. Po tym czasie nie ma konieczności przeprowadzania standardowej oceny stężenia CK ani ALT, jeżeli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, które do tego skłaniają [9].

3. Konieczne jest ujednolicenie nazewnictwa zaburzeń lipidowych. Powszechnym problemem jest błędne nadużywanie pojęcia „hipercholesterolemia” w celu określenia dowolnego rodzaju zaburzeń lipidowych. Zwłaszcza w dokumentacji medycznej należy zwracać uwagę na prawidłowe nazewnictwo, ponieważ konkret-

ne rozpoznanie determinuje nie tylko rodzaj zalecanej terapii, ale także odpowiednie postępowanie pozafarmakologiczne. Poniżej przedstawiono definicje poszczególnych zaburzeń lipidowych:

- **dyslipidemia** — występowanie nieprawidłowego stężenia którejkolwiek z frakcji lipidów i/lub lipoprotein w osoczu; pojęcie obejmuje wszystkie poniższe definicje;
- **hipercholesterolemia** — występowanie w osoczu stężenia TC ≥ 190 mg/dl ($\geq 5,0$ mmol/l) lub występowanie stężenia LDL-C przekraczającego wartości zalecane w danej grupie ryzyka sercowo-naczyniowego (*patrz dalej*);
- **dyslipidemia aterogenna** — występowanie w osoczu stężenia triglicerydów ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l), niskiego stężenia HDL-C (< 40 mg/dl [< 1 mmol/l] i < 48 mg/dl [$< 1,2$ mmol/l] u kobiet) oraz obecność w surowicy nieprawidłowych cząsteczek LDL, tak zwanych małych gęstych LDL. Stężenie LDL-C może być w tym przypadku prawidłowe lub podwyższone, co określa się wówczas jako **dyslipidemię aterogenną mieszaną**. Dyslipidemia aterogenna jest ważnym czynnikiem sprzyjającym ryzyku rezydualnemu powstawania zmian makroangiopatycznych;
- **hipertriglicerydemia** — występowanie w osoczu stężenia triglicerydów > 150 mg/dl ($> 1,7$ mmol/l) przy jednoczesnym prawidłowym stężeniu LDL-C; **ciężka hipertriglicerydemia** — stężenie triglicerydów ≥ 800 mg/dl (≥ 9 mmol/l).

4. Badania przesiewowe w kierunku dziedzicznych form zaburzeń lipidowych mogą poprawić sytuację epidemiologiczną w Polsce. Najczęstsze sposoby dziedziczenia zaburzeń lipidowych obejmują takie schorzenia, jak:

- **hipercholesterolemia wielogenowa** — jest uwarunkowana występowaniem licznych polimorfizmów genetycznych współistniejących z nieprawidłową dietą (częstość występowania wynosi 1/10–20);
- **hipercholesterolemia rodzinna** (FH, *familial hypercholesterolemia*) — występuje w postaci homozygotycznej (częstość występowania wynosi 1/160 tys.–mln) lub w postaci heterozygotycznej (częstość występowania wynosi 1/200–500);
- **rodzinna mieszaną hiperlipidemię** — częstość występowania wynosi 1 na 100–200;
- **rodzinna dysbetalipoproteinemia** — częstość występowania wynosi 1 na 5000;

- rodzinny niedobór lipazy lipoproteinowej — częstość występowania wynosi 1 na milion;
- analfalipoproteinemia — częstość występowania wynosi 1 na milion;
- rodzinny niedobór acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej (LCAT, *lecithin cholesterol acyltransferase deficiency*) — częstość występowania wynosi 1 na milion.

Ze względu na wysoką częstość występowania, ale także odrębności w sposobach terapii, dużym wyzwaniem w praktyce klinicznej pozostaje zwłaszcza heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HeFH, *heterozygous familial hypercholesterolemia*). Szacuje się, że w Polsce może być około 150 tysięcy osób obciążonych HeFH [10]. Ryzyko rozwoju choroby wieńcowej u pacjentów z pewną lub prawdopodobną HeFH jest zwiększone co najmniej 10-krotnie. Dotychczas ustalono, że przyczyną HeFH jest upośledzenie funkcji jednego z trzech genów:

- genu receptora LDL (najczęstsza przyczyna);
- genu apoB;
- genu proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin kexin 9*).

U części pacjentów mutacja genetyczna jest nieznana.

Szacuje się, że jeżeli pacjenci z FH nie są leczeni, to przedwczesna choroba miażdżycowa występuje u około 25% kobiet oraz około 50% mężczyzn z tej grupy [11]. Długotrwała, intensywna terapia hipolipemizująca może istotnie zmniejszyć to ryzyko. Ze względu na duże koszty i małą dostępność badań genetycznych zaleca się, aby dalszym badaniom w kierunku HeFH poddawać jedynie osoby ze stwierdzonym którymkolwiek z poniższych czynników:

- stężenie TC w surowicy ≥ 310 mg/dl (≥ 8 mmol/l) u dorosłego pacjenta lub członka jego rodziny;
- przedwczesna choroba wieńcowa u pacjenta lub członka jego rodziny;
- żółtaki ścięgien u pacjenta lub członka jego rodziny;
- nagły zgon sercowy w młodym wieku u członka rodziny.

Najbardziej efektywnym sposobem identyfikowania nowych przypadków FH jest diagnostyka kaskadowa u krewnych zidentyfikowanego probanda na podstawie stężenia TC lub LDL-C albo występowania mutacji potwierdzonego w badaniach genetycznych (jeśli badanie było wykonane). Zgodnie z obecnymi zaleceniami badania genetyczne mogą znacznie ułatwić i przyspieszyć diagnozę, ale nie są konieczne do ustalenia rozpoznania. Nie mogą też stanowić kryterium ewentualnych

programów terapeutycznych czy refundacji, ponieważ tym samym będą ograniczać dostępność nowoczesnego leczenia. Na podstawie kryteriów *Dutch Lipid Clinic Network-WHO* i *Simon Broome Register* chorobę można rozpoznać z wysokim prawdopodobieństwem [12] (tab. 1).

Po postawieniu właściwej diagnozy konieczne jest niezwłoczne włączenie leczenia hipolipemizującego, najlepiej w wyspecjalizowanym ośrodku [12].

5. Podstawą leczenia hipolipemizującego jest ocena ryzyka sercowo-naczyniowego.

W celu zaplanowania leczenia hipolipemizującego ważna jest kompleksowa ocena stanu zdrowia pacjenta uwzględniająca występowanie klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pierwotnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego ocena ryzyka powinna się opierać na skali SCORE w modyfikacji zaproponowanej dla populacji polskiej, jednak powinna też uwzględniać dodatkowe czynniki ryzyka, które rutynowo nie są brane pod uwagę [13]. Ułatwieniem w ustaleniu skali ryzyka może być przedstawiona poniżej tabela 2 oparta na skali Pol-SCORE. Wyniki najnowszych badań dotyczących inhibitorów PCSK9 wskazują, że osiągnięcie bardzo istotnego obniżenia stężenia LDL-C wiąże się z poprawą rokowania pacjentów, zmniejszeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz redukcją nasilenia zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych [14, 15]. W niniejszym dokumencie zdecydowano się zastosować nową postulowaną kategorię „ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego”, która częściowo opiera się na wytycznych amerykańskich towarzystw endokrynologicznych [14]. Zalecana przez zespół ekspertów klasyfikacja ryzyka jest pierwszym tego typu nowoczesnym narzędziem w dostępnych obecnie dokumentach (tab. 2).

Proponując takie właśnie docelowe wartości LDL-C, które nie pojawiły się dotychczas w innych dokumentach, eksperci po raz pierwszy rozgraniczyli grupę pacjentów cechujących się niskim ryzykiem od grupy osób charakteryzujących się umiarkowanym ryzykiem w zakresie celów LDL-C. Zaproponowali cel LDL-C poniżej 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l) dla grupy pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem, wskazali cel poniżej 55 mg/dl ($< 1,4$ mmol/l) dla chorych charakteryzujących się bardzo wysokim ryzykiem (korzyści z osiągnięcia takiego celu w porównaniu z celem tradycyjnym < 70 mg/dl [$< 1,8$ mmol/l] udowodniono prospektywnie m.in. w badaniu IMPROVE-IT), a cel < 35 mg/dl ($< 0,9$ mmol/l)

Tabela 1. Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej — skala punktowa (adaptacja skali The Dutch Lipid Clinic Network-WHO i Simon Broome Register) (źródło [12])

Kryteria	Liczba punktów
Wywiad kliniczny	
Przedwczesna choroba wieńcowa u pacjenta (mężczyźni < 55. rż., kobiety < 60. rż.)	2
Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych u pacjenta (mężczyźni < 55. rż., kobiety < 60. rż.)	1
Wywiad rodzinny	
Krewni pierwszego stopnia z rozpoznaną przedwczesną chorobą wieńcową (mężczyźni < 55. rż., kobiety < 60. rż.) <i>LUB</i>	1
Krewni pierwszego stopnia ze stężeniem LDL-C > 95. percentyla dla wieku i płci w danym kraju (> 190 mg/dl [$> 4,9$ mmol/l])	1
Krewni pierwszego stopnia z żółtakami ścięgien i/lub rąbkami rogówki <i>LUB</i>	2
Dzieci i młodzież < 18. rż. ze stężeniem LDL-C > 95. percentyla dla wieku i płci w danym kraju (> 155 mg/dl [> 4 mmol/l])	2
Badanie przedmiotowe	
Żółtaki ścięgien	6
Rąbek rogówki	4
Badania laboratoryjne	
Stężenie LDL-C > 325 mg/dl ($> 8,5$ mmol/l)	8
Stężenie LDL-C 251–325 mg/dl (6,5–8,4 mmol/l)	5
Stężenie LDL-C 191–250 mg/dl (5,0–6,4 mmol/l)	3
Stężenie LDL-C 155–190 mg/dl (4,0–4,9 mmol/l)	1
Badanie genetyczne	
Potwierdzona mutacja genu receptora LDL, apoB lub PCSK9	8
Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej	
Pewne	> 8
Prawdopodobne	6–8
Możliwe	3–5
Niepotwierdzone	< 3

apoB — apolipoproteina B; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin kexin 9*) — proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny typu 9

dla wybranej grupy osób obciążonych ekstremalnie wysokim ryzykiem — na podstawie prospektywnych badań klinicznych z inhibitorami PCSK9, których wyniki wykazały korzyści sercowo-naczyniowe w prewencji wtórnej osiągnięte za pomocą tych leków (ewolokumab w badaniu FOURIER, alirokumab w badaniu ODYSSEY OUTCOMES).

Drugorzędowym celem terapii jest stężenie nie-HDL-C obliczane ze wzoru: TC – HDL-C. Cel ten obejmuje swoimi wartościami stężenie LDL-C oraz stężenia cholesterolu lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*) i cholesterolu częściowo skatolizowanych VLDL (tzw. remnantów). Ocena stężenia nie-HDL-C jest celowa, zwłaszcza u pacjentów z hipertriglicerydemią. W odróżnieniu od docelowych wartości LDL-C brakuje obecnie danych uzasadniających sugerowanie innej klasyfikacji celów dla nie-HDL-C niż proponowane w wytycznych europejskich z 2016 roku [7].

Z kolei, chcąc zaadoptować powyższą klasyfikację celów LDL-C do celów nie-HDL-C, można by zaproponować:

- ekstremalnie wysokie: < 65 mg/dl (< 1,7 mmol/l);
- bardzo wysokie: < 85 mg/dl (< 2,2 mmol/l);
- wysokie: < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l);
- umiarkowane: < 130 mg/dl (< 3,4 mmol/l);
- niskie: < 145 mg/dl (< 3,8 mmol/l).

W odniesieniu do pozostałych frakcji lipidowych, zgodnie z wytycznymi europejskimi, należy określić stężenia związane ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego, ale same niebędące celami leczenia. Poniższe parametry należy traktować jako dodatkowe czynniki prognostyczne, a nie cele terapii:

- stężenie triglicerydów < 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l);
- stężenie HDL-C > 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) u mężczyzn i > 48 mg/dl (> 1,2 mmol/l) u kobiet.

Takie restrykcyjne, proponowane po raz pierwszy w III Deklaracji Sopockiej, zalecenia są zgodne z naj-

Tabela 2. Docelowe stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości zależnie od profilu ryzyka sercowo-naczyniowego (opracowanie własne)

Kategoria ryzyka	Stan chorobowy, występowanie czynników ryzyka lub 10-letnie ryzyko w skali Pol-SCORE	Cel leczenia — stężenie LDL-C
Ekstremalnie wysokie	Stan po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych i/lub rewaskularyzacjach Przezskórne stentowanie pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej lub/i wielonaczyniowa choroba wieńcowa (kompleksowa angioplastyka w wielonaczyniowej chorobie wieńcowej) Miażdżycza uogólniona — wielu łóżysk naczyniowych z dodatkowymi czynnikami ryzyka Progresja choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)	< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)
Bardzo wysokie	Progresja choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) Rozpoznany ostry zespół wieńcowy, choroba tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych Stan po rewaskularyzacji Ryzyko w skali Pol-SCORE > 20% Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3./4. stadium z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka Hipercholesterolemia rodzinna Wywiad przedwczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (w wieku < 55 lat u mężczyzn i < 65 lat u kobiet) Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę lub pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3./4. stadium	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)
Wysokie	≥ 2 czynniki ryzyka i ryzyko w skali Pol-SCORE 10–20% Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3./4. stadium bez innych czynników ryzyka	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
Umiarkowane	< 2 czynniki ryzyka i ryzyko w skali Pol-SCORE < 10%	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Niskie	Bez dodatkowych czynników ryzyka	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)

LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; SCORE — *Systematic COronary Risk Evaluation*

nowsza wiedza medyczną oraz możliwe do osiągnięcia w przypadku zastosowania najnowocześniejszych metod farmakoterapii.

6. Konieczne jest wprowadzenie ujednoliconych wzorów wyników laboratoryjnych. Tak jak wspomniano, w przypadku wszystkich grup pacjentów, niezależnie od wyjściowego profilu ryzyka sercowo-naczyniowego, podano jedynie maksymalne dopuszczalne stężenia LDL-C, nie odnosząc się do dolnej dopuszczalnej granicy wartości. Wiąże się to z faktem, że dane pochodzące z badań nad inhibitorami PCSK9, najsilniejszymi dostępnymi obecnie na rynku lekami hipolipemizującymi, nie były wcześniej znane, a wskazują one, że osiąganie nawet bardzo niskich stężeń LDL-C może być dla pacjentów bezpieczne. Analiza dotycząca chorych, którzy podczas leczenia inhibitorami PCSK9 osiągnęli stężenia LDL-C niższe niż 25 mg/dl (0,6 mmol/l) lub niższe niż 15 mg/dl

(0,4 mmol/l), pokazała, że nawet przy takich wartościach nie odnotowuje się podwyższonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych leków czy niekorzystnych incydentów związanych z zaburzeniami neurokognitywnymi [15].

Z kolei wśród wielu lekarzy praktyków pokutuje przeświadczenie, że bardzo niskie stężenia cholesterolu wiążą się z zagrożeniem dla zdrowia pacjenta i wymagają zmniejszenia intensywności terapii hipolipemizującej. Tego typu obawy potęgowane są faktem oznaczania w części laboratoriów wyników niskich jako nieprawidłowe, czyli stosowania tak zwanych widełek wartości dopuszczalnych. W niektórych przypadkach tego typu postępowanie może również skłaniać pacjentów do przerywania leczenia i pogarszać ich rokowanie.

W związku z tym niniejsza grupa ekspertów proponuje zalecenie ujednolicenia formularzy laboratoryjnych w taki sposób, aby wskazywane na nich zakresy norm

LIPIDOGRAM

Data: Nr badania: Lekarz zlecający: Adnotacje laboratorium:

IMIĘ I NAZWISKO PACJENTA:

PESEL:

FRAKCJE LIPIDOWE	WYNIK	NORMA	KOMENTARZ
Cholesterol całkowity (mg/dl)	...	< 190	
LDL-cholesterol (mg/dl)	...	UWAGA: pierwszorzędowy cel leczenia; norma dla osób: ekstremalnie wysokiego, bardzo wysokiego, wysokiego, umiarkowanego, niskiego ryzyka wynosi odpowiednio: < 35 mg/dl, < 55 mg/dl, < 70 mg/dl, < 100 mg/dl, < 115 mg/dl, a u niektórych osób może być ustalana jako INDYWIDUALNY CEL LECZENIA przez lekarza	
HDL-cholesterol (mg/dl)	...	> 40 (mężczyźni) > 48 (kobiety)	
Triglicerydy (mg/dl)	...	< 150	
Nie-HDL-cholesterol (mg/dl)	...	UWAGA: drugorzędowy cel leczenia; norma dla osób: ekstremalnie wysokiego, bardzo wysokiego, wysokiego, umiarkowanego, niskiego ryzyka wynosi odpowiednio: < 65 mg/dl, < 85 mg/dl, < 100 mg/dl, < 130 mg/dl, < 145 mg/dl	

UWAGA: Stężenie LDL-C ≥ 190 mg/dl ($\geq 5,0$ mmol/l) u dorosłych i ≥ 160 mg/dl ($\geq 4,1$ mmol) u osób poniżej 18. roku życia może wskazywać na hipercholesterolemię rodzinną.

UWAGA: Prosimy o konsultację powyższego wyniku lipidogramu ze swoim lekarzem

LEKARZ KIERUJĄCY: Docelowe wartości LDL-cholesterolu określono na: <

.....
podpis i pieczęć lekarza

Rycina 1. Proponowany wzór prawidłowego formularza zawierającego wynik lipidogramu. Uwaga: proponowane przedziały ryzyka i docelowe wartości są wskazane po raz pierwszy w tym właśnie dokumencie — patrz 5. punkt III Deklaracji Sopotkiej

były zgodne z najnowszymi zaleceniami i wiedzą medyczną oraz nie wprowadzały ryzyka potencjalnych błędów ze strony pacjentów czy lekarzy. Propozycję takiego formularza przedstawiono na rycinie 1.

7. Konieczne jest zalecenie modyfikacji stylu życia u wszystkich pacjentów. Służy to osiągnięciu docelowych wartości lipidogramu i poprawie współpracy z pacjentem.

Zmiana sposobu odżywiania się jest podstawową metodą pozwalającą na obniżenie stężenia LDL-C. Jednak, korzystna, prozdrowotna dieta nie tylko umożliwia ograniczenie lipemii, ale wpływa także na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, wykraczające poza stężenie LDL-C. W dużej mierze dieta ma znacznie w zapobieganiu oraz leczeniu łagodnej i umiarkowanej hipercholesterolemii w ramach prewencji pierwotnej, a także dyslipidemii aterogennej, zwłaszcza poprzez

swój wpływ na stężenie triglicerydów, małych gęstych LDL i obniżone stężenie HDL-C, które są związane z otyłością i insulinoopornością.

Biorąc pod uwagę problemy dotyczące bezpieczeństwa i ryzyka działań niepożądanych, które u części pacjentów może powodować farmakoterapia, bardzo wskazane w każdym przypadku jest wdrożenie leczenia nefarmakologicznego dietą, co korzystnie moduluje profil lipidowy bez ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Zasadnicze cechy podejścia dietetycznego obejmują: zmniejszenie całkowitego spożycia tłuszczu do poziomu pokrywającego 25–35% dziennego zapotrzebowania energetycznego, zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych do 7% tego zapotrzebowania oraz zmniejszenie spożycia cholesterolu do poniżej 200 mg/dobę [16]. Zwłaszcza nasycone kwasy tłuszczowe są czynnikiem dietetycznym o najsilniejszym wpływie na stężenie LDL-C. Szacuje się, że na każdy dodatkowy

1% energii pochodzącej z tłuszczów nasyconych przypada wzrost stężenia LDL-C w surowicy o 0,8–1,6 mg/dl [17]. W leczeniu dietetycznym hipertriglicerydemii należy ograniczać spożycie węglowodanów, zwłaszcza prostych, oraz zalecić zmniejszenie masy ciała u osób otyłych. W ciężkiej hipertriglicerydemii, ze względu na obecność chylomikronów, trzeba istotnie ograniczyć spożycie tłuszczu każdego rodzaju.

Niemniej, ważnym uzupełnieniem leczenia żywieniowego oraz modyfikacji stylu życia związanej ze zwiększeniem wysiłku fizycznego może być zastosowanie żywności funkcjonalnej, która może powodować zmniejszenie stężenia LDL-C nawet o 10% (margaryny z fitosterolami i fitostanolami). Ponadto od pewnego czasu na rynku dostępne są nowe preparaty oparte na substancjach pochodzenia roślinnego, które charakteryzują się działaniami hipolipemizującymi popartymi dowodami z zakresu medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*). Należą do nich preparaty zawierające monakolinę (naturalną lowastatynę), czyli pochodną czerwonego sfermentowanego ryżu chińskiego, dzięki którym można uzyskać redukcję stężenia LDL-C o 20%, a także preparaty na bazie bergamoty, odmiany pomarańczy pochodzącej z Kalabrii, które korzystnie wpływają na profil lipidowy i gospodarkę węglowodanową.

Cytując poprzednią Deklarację Sopocką [1], w mocy należy utrzymać piramidę farmakoterapii hipolipemizującej, według której podstawę modyfikacji lipidogramu i interwencji leczniczych w dyslipidemii stanowią: aktywność fizyczna i modyfikacja stylu życia, a następnie leczenie silnymi statynami i ewentualnie farmakoterapia skojarzona (ryc. 2).

8. Statyny są nadrzędną i najistotniejszą metodą farmakoterapii hipolipemizującej. Zgodnie z brzmieniem poprzednich Deklaracji Sopockich [1, 2] należy utrzymać i jeszcze raz podkreślić, że statyny są podstawowymi lekami wykorzystywanymi w terapii hipercholesterolemii. Stanowią ponad 90% wszystkich leków hipolipemizujących przepisywanych w Polsce, a ich zastosowanie z roku na rok wzrasta. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, hamując kompetywnie aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*). Należą do najlepiej przebadanych leków w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, a ich wpływ na redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych



Rycina 2. Piramida interwencji lipidowych proponowana w II Deklaracji Sopockiej, w wersji zmodyfikowanej, zawierającej nowe substancje (opracowanie własne)

udowodniono w wielu badaniach klinicznych. Należy z całą mocą walczyć z pseudonaukowymi poglądami na temat „niegroźnego cholesterolu”, „zmowy statynowej”, zwłaszcza że takie poglądy są głoszone coraz chętniej przez pseudoautorytety naukowe, emitowane w wielu stacjach telewizyjnych, rozpowszechniane w internecie, a rozmiar tej kampanii można przyrównać jedynie do populizmu i szkodliwości ruchów antyszczepionkowych. Należy wymagać od samorządów zawodowych lekarzy, towarzystw naukowych, konsultantów krajowych bardziej efektywnych działań w zakresie walki z poglądami, które narażają wielu pacjentów na zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w związku z przerywaniem czy niepodejmowaniem terapii statynami.

Bezsprzecznie spośród stosowanych w Polsce inhibitorów HMG-CoA najsilniejsze działanie hipolipemizujące mają rosuvastatyna i atorvastatyna. Zważywszy na ograniczenia dotyczące większych dawek simvastatyny (w 2011 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków [FDA, *Food and Drug Administration*] negatywnie zaopiniowała stosowanie 80 mg simvastatyny i skojarzeń jej większych dawek [40 mg, 20 mg] np. z amiodaronem, werapamillem czy cyklosporyną ze względu na zwiększone ryzyko miopatii), założenia terapii faktycznie można realizować za pomocą dwóch wymienionych poprzednio leków. Powyższe zalecenie widoczne jest także w zwyczajach preskrypcyjnych polskich lekarzy, którzy w ostatnich latach znacznie częściej sięgają po nowoczesne leki, takie jak rosuvastatyna i atorvastatyna, coraz rzadziej przepisując pacjentom najstarszą

z obecnie stosowanych, o najsłabszym efekcie hipolipemizującym, simwastatynę.

Najmniejsza zalecana dawka rosuvastatyny 5–10 mg jest równoważna co do siły działania hipolipemizującego z 20–30 mg atorwastatyny i 30–40 mg simwastatyny. Oznacza to, że przeliczenie efektywności hipolipemizującej rosuvastatyny do atorwastatyny odpowiada bardziej stosunkowi 1:3 niż 1:2. Dlatego też dostępność dawek rosuvastatyny 15 mg i 30 mg zwiększa możliwość ich stosowania u pacjentów, którzy dotychczas przyjmowali, odpowiednio, 40 mg i 80 mg atorwastatyny. Pośrednie dawki statyn umożliwiają skuteczniejsze osiąganie docelowych wartości LDL-C poprzez indywidualizację terapii. W ostatnim czasie obserwuje się wzrost częstości przepisywania dawek pośrednich statyn przez lekarzy praktyków.

Atorwastatyna ulega biotransformacji w wątrobie poprzez system CYP450 3A4, rosuvastatyna zaś jest metabolizowana przez wątrobę jedynie w niewielkim stopniu, wchodząc w interakcje z izoenzymem CYP2C9. Różnice te są ważne ze względu na potencjalne interakcje lekowe, które w przypadku zastosowania rosuvastatyny są bardzo rzadkie. Rosuvastatyna jest przeciwwskazana u chorych z ciężką niewydolnością nerek przy klirensie poniżej 30 ml/min/1,73 m².

Chociaż mnemotechniczne rozróżnienie: „atorwastatyna bezpieczniejsza dla pacjenta z chorobą nerek” — „rosuvastatyna bezpieczniejsza dla pacjenta z chorobą wątroby” (wyniki badań PLANET I oraz PLANET II nadal nie doczekały się publikacji) stanowi w warunkach klinicznych ułatwienie przy wyborze terapii, to nie byłoby rozsądne, zbytnio upraszczając to hasło w praktyce, pozabawiać najskuteczniejszego leku hipolipemizującego na naszym rynku (rosuvastatyna) chorych, u których funkcja nerek pozwala na jego stosowanie (tj. przy wartości szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego > 30 ml/min) [18, 19].

Nadrzędnym celem leczenia dyslipidemii jest zmniejszenie stężenia LDL-C. Tak jak pokazano w nowych zaleceniach zawartych w niniejszym dokumencie, cele terapii są obecnie bardzo rygorystyczne i tylko zastosowanie silnych leków w dużych dawkach pomoże te cele osiągnąć lub pozwoli się do nich zbliżyć. Jeżeli nie osiąga się celu terapii, to należy zwiększyć dawkę lub zmienić stosowaną statynę na silniejszą. W wytycznych nie wskazano konkretnej statyny nawet u chorych po ostrym zespole wieńcowym czy po angioplastyce wieńcowej. W przypadku atorwastatyny i rosuvastatyny, stosowanych w maksymalnych dawkach, dowiedziono regresji

objętości zmian miażdżycowych w zmienionych chorobowo naczyniach wieńcowych (ASTEROID, SATURN) [20, 21]. Chociaż w ostatnich latach występuje korzystna tendencja udziału w rynku i wzrostu zastosowania silniejszych statyn (atorwastatyna 43%, rosuvastatyna 18%), to nadal aż 31% przepisanych leków hipolipemizujących stanowią słabiej działające leki z tej grupy. Po uzyskaniu kontroli stężenia LDL-C konieczne jest dążenie do osiągnięcia drugorzędowego celu leczenia — obniżenia stężenia nie-HDL-C.

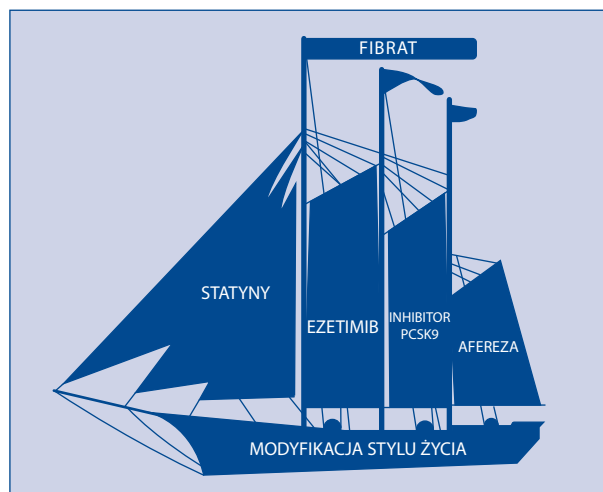
9. Pozostałe filary farmakoterapii, poza statynami, stanowią ezetimib, inhibitory PCSK9 i afereza. Należy zauważyć, że mimo ogromnej skuteczności wyłącznie leczenie — nawet najsilniejszymi statynami — nie zawsze pozwala na osiągnięcie docelowych stężeń lipidów. Alternatywną dla zwiększania dawek i wybierania najsilniejszej statyny metodą osiągania celów terapii w zakresie docelowego stężenia LDL-C jest dołączenie do statyny selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu — ezetimibu. Po podaniu doustnym wiąże się on z rąbkami szczotkowymi jelita cienkiego i wybiórczo hamuje wchłanianie cholesterolu oraz pochodnych steroli roślinnych w jelitach, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. U chorych z hipercholesterolemią ezetimib istotnie obniża stężenia TC, LDL-C, apoB oraz triglicerydów, natomiast zwiększa stężenie HDL-C. Na podstawie wyników badania IMPROVE-IT wykazano, że połączenie ezetimibu nawet z jedną z najstarszych statyn — simwastatyną powoduje, że znacznie więcej pacjentów leczonych ezetimibem i statyną osiągało docelowe stężenia LDL-C, a także charakteryzowało się niższym stężeniem białka C-reaktywnego oznaczanego w teście o wysokiej czułości niż chorzy leczeni samą statyną [22]. Ponadto osiągnięcie dodatkowych korzyści wyrażonych jako ograniczenie procesu zapalnego przekłada się na poprawę rokowania osób leczonych takim połączeniem, powodując zmniejszenie ryzyka poważnych incydentów lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Według aktualnych wytycznych europejskich ezetimib jest zalecany również jako alternatywa u pacjentów nietolerujących statyn lub osób, u których wartości docelowe LDL-C nie są osiągnięte mimo ich stosowania.

Kolejną metodą leczenia, na którą z pewnością z roku na rok trzeba zwracać coraz baczniejszą uwagę, jest stosowanie inhibitorów PCSK9, zwanych potocznie kumabami. Kumaby są ukierunkowane na białko (PCSK9) zaangażowane w metabolizm receptorów dla LDL (LDLR, LDL receptor). Podwyższone stężenie/wzmocniona

funkcja tego białka w osoczu zmniejsza ekspresję LDLR przez promowanie katabolizmu lizosomalnego LDLR i zwiększa stężenie LDL-C w osoczu. Kumaby będące przeciwciałami monoklonalnymi dla PCSK9 obniżają stężenie LDL-C o około 60%, niezależnie od zastosowania innej terapii hipolipemizującej [23]. Najnowsze badania z udziałem inhibitorów PCSK9 wskazują, że osiągnięte bardzo istotne obniżenie LDL-C wiąże się ze zmniejszeniem incydentów sercowo-naczyniowych i redukcją nasilenia zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (zmniejszenie objętości blaszek) [24, 25]. Pacjenci charakteryzujący się bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, osoby z HeFH (i niektóre z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną), przyjmujące maksymalnie tolerowane dawki leków pierwszego i drugiego rzutu i/lub leczone aferezą, jak również te, które nie tolerują statyn, z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C, to kandydaci do stosowania tych leków. Niemniej mimo udowodnionej skuteczności kumabów, istotnym argumentem blokującym powszechne stosowanie tego nowoczesnego leczenia jest bariera ekonomiczna i brak refundacji tych leków. Problem ten, jak mają nadzieję eksperci, zostanie wkrótce rozwiązany, a polscy pacjenci, podobnie jak ma to miejsce w innych krajach europejskich, będą mieć dostęp do tej nowoczesnej terapii. Jest to tym istotniejsze, że inhibitory PCSK9 silnie obniżają stężenie LDL-C i mogą zmniejszać objętość blaszki miażdżycowej [26].

Należy pamiętać, że u pacjentów z dyslipidemią ategenną statyna w monoterapii nie zabezpiecza w pełni przed incydentami sercowo-naczyniowymi. U tych osób optymalnym sposobem leczenia, zwłaszcza w przypadku obciążenia współistniejącą cukrzycą lub zespołem metabolicznym, jest stosowanie statyny wraz z fenofibratem, co ułatwia osiągnięcie drugorzędowego celu terapii, jakim jest normalizacja stężenia nie-HDL-C [27]. Jeśli występuje hipertriglicydemia ponad 440 mg/dl, to leczenie rozpoczyna się od fibratu w monoterapii, co stanowi również prewencję ostrego zapalenia trzustki.

Ostatnią formą leczenia, o której należy w tym miejscu wspomnieć, jest afereza lipoproteinowa. Afereza lipoproteinowa, zwana czasem aferezą LDL, to rodzaj zabiegu pozaustrojowego wykonywanego w celu usunięcia z krwi LDL-C. Aferezę lipoproteinową rozważa się u pacjentów, którzy mimo stosowania maksymalnej dawki leku i diety obniżającej osoczkowe stężenie cholesterolu nadal charakteryzują się wysokim stężeniem LDL-C. Afereza jest zabiegiem bardzo skutecznym,



Rycina 3. Filary leczenia hipolipemizującego w Polsce; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin kexin 9*) — proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny typu 9

jednak musi być cyklicznie powtarzana. Ze względu na swoją inwazyjność obecnie jest ona zarezerwowana głównie dla chorych z FH oraz hiperlipoproteinemią (a). Po wprowadzeniu inhibitorów PCSK9 do rutynowego leczenia FH afereza lipoproteinowa pozostanie jednak terapią z wyboru u pacjentów, u których stężenie Lp(a) pozostaje wysokie (> 100 mg/dl [$> 3,6$ mmol/l]), ponieważ nowe leki obniżające stężenie Lp(a) nawet o 90% są dopiero w fazie badań klinicznych.

Wszystkie wymienione wyżej rodzaje leczenia hipolipemizującego — modyfikacja stylu życia, stosowanie statyn, ezetimibu, inhibitorów PCSK9 oraz aferezy lipoproteinowej — można przedstawić jako maszty żaglowca pomagające wspólnie „dopłynąć do celu”, jakim jest maksymalnie obniżenie stężenia LDL-C w surowicy (ryc. 3).

10. Dzięki rozwojowi medycyny i farmakoterapii możliwe jest istotne poprawienie skuteczności leczenia dyslipidemii w Polsce. Mimo to, tak jak napisano we wstępie dokumentu, w dalszym ciągu osiąganie celów terapeutycznych w zakresie leczenia dyslipidemii jest niewystarczające i nieznacznie przekracza 10% również w populacji pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem. Szczególnie ważne jest identyfikowanie przyczyn tak słabej w naszym kraju kontroli dyslipidemii. Najczęściej popełnianymi błędami w leczeniu statynami są nihilizm terapeutyczny, stosowanie zbyt małych dawek leków i preparatów zbyt słabych statyn [28]. Mimo że u pacjentów z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego leczenie hipolipemizujące powinno być najczęściej bezterminowe,

u wielu z nich dawka statyny jest zmniejszana (najczęściej po stwierdzeniu osiągnięcia docelowego LDL-C w badaniu kontrolnym) lub lek jest odstawiany.

W ostatnim czasie dzięki rozwojowi farmakoterapii dostępnych jest coraz więcej metod, które potencjalnie mogą poprawić współpracę z pacjentami i chociaż w niewielkim stopniu zredukować trudności w osiąganiu docelowych wartości stężeń lipidów. Należy tu wymienić zwłaszcza preparaty zawierające pośrednie dawki statyn (rosuwastatyny 15/30 mg) pozwalające na miareczkowanie efektu hipolipemizującego i wyliczenie optymalnej dla leczonego pacjenta dawki oraz preparaty złożone (SPC, *single-pill combination*). Zwłaszcza te ostatnie stanowią ogromny przełom na rynku farmaceutycznym. Obecnie dysponujemy w Polsce SPC zawierającymi w jednej tabletkie dwa leki hipolipemizujące:

- atorwastatynę i ezetimib;
- rosuwastatynę i ezetimib.

Dostępne są także leki jeszcze nowocześniejsze, to znaczy łączące leki hipolipemizujące z hipotensyjnymi. Tego typu zestawienia odpowiadają na powszechny w populacji ogólnej problem, jakim jest współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii.

Do dwuskładnikowych SPC należą leki zawierające:

- rosuwastatynę i walsartan;
- rosuwastatynę i amlodipinę;
- atorwastatynę i amlodipinę;
- atorwastatynę i perindopril (planowane).

Do trzyskładnikowych SPC należą leki zawierające:

- atorwastatynę, perindopril i amlodipinę;
- rosuwastatynę, perindopril i indapamid (planowane).

Jak ukazują przykłady, nowoczesne formy farmakoterapii są już w Polsce powszechnie dostępne i tylko od lekarzy zależy, na ile zostaną wykorzystane w poprawie przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów, a przez to w osiąganiu docelowych stężeń lipidów.

KONFLIKT INTERESÓW

Filip M. Szymański — Adamed, Krka, Mylan, Recordati, Sandoz, Sanofi-Aventis, Polpharma, Pfizer, Servier, Bausch and Health, Zentiva, UPS Zdrowie; Marcin Barylski — Apotex, Biofarm, Egis, Gedeon Richter, Krka, MSD Polska, Mylan, Polfarmex, Ranbaxy, Recordati, Sandoz, Valeant, Zentiva, UPS Zdrowie; Barbara Cybulska — nie zgłasza konfliktu interesów; Beata Wożakowska-Kapłon — Amgen, Egis, Krka, Pfizer, Servier, UPS Zdrowie; Zbigniew Krasinski — nie zgłasza konfliktu interesów; Artur Mamcarz — Adamed, Apotex, Polpharma, Sandoz,

Bausch and Health, Pfizer, MSD Polska, Krka, Sanofi-Aventis, Recordati, Sanofi, Servier, Gedeon Richter; Krystyna Widecka — nie zgłasza konfliktu interesów; Anna E. Płatek — nie zgłasza konfliktu interesów; Dariusz Dudek — Amgen, Sanofi-Aventis; Agnieszka Mickiewicz — nie zgłasza konfliktu interesów; Adam Kobayashi — Adamed; Grzegorz Dzida — nie zgłasza konfliktu interesów; Stefan Grajek — Egis, MSD Polska; Marcin Wełnicki — Egis, Krka, Teva, Novartis, Sandoz; Tomasz Zubilewicz — nie zgłasza konfliktu interesów; Marcin Ufnal — nie zgłasza konfliktu interesów; Dagmara Hering — Sanofi-Aventis; Katarzyna Mizia-Stec — nie zgłasza konfliktu interesów; Jarosław D. Kasprzak — Servier, Polpharma; Marek Koziński — nie zgłasza konfliktu interesów; Jacek Imiela — nie zgłasza konfliktu interesów; Krzysztof Narkiewicz — nie zgłasza konfliktu interesów; Iwona Gorczyca — nie zgłasza konfliktu interesów; Marek Postuła — MSD Polska; Miłosz J. Jaguszewski — Boehringer Ingelheim, Pfizer, Egis, Servier, AstraZeneca; Krzysztof J. Filipiak — Adamed, AstraZeneca, Bayer, Krka, MSD Polska, Mylan, Pfizer, Polpharma, Sandoz, Sanofi-Aventis, Sequoia, Servier, UPS Zdrowie.

PIŚMIENNICTWO

1. Wożakowska-Kapłon B, Filipiak KJ, Mamcarz A, et al. [Actual problems of dyslipidaemia treatment in Poland — 2nd Declaration of Sopot. Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy]. *Kardiologia Pol.* 2014; 72(9): 847–853, doi: [10.5603/KP.2014.0182](https://doi.org/10.5603/KP.2014.0182), indexed in Pubmed: [25231425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25231425/).
2. Filipiak KJ, Cybulska B, Dudek D, et al. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopot. Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca Nacz.* 2011; 8: 1–4.
3. Pająk A, Szafraniec K, Polak M, et al. WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126(9): 642–652, doi: [10.20452/pamw.3464](https://doi.org/10.20452/pamw.3464), indexed in Pubmed: [27452484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27452484/).
4. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(6): 636–648, doi: [10.1177/2047487315569401](https://doi.org/10.1177/2047487315569401), indexed in Pubmed: [25687109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25687109/).
5. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, et al. EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries — findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 2016; 246: 243–250, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018), indexed in Pubmed: [26812002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26812002/).
6. Bandosz P, O'Flaherty M, Drygas W, et al. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ.* 2012; 344: d8136, doi: [10.1136/bmj.d8136](https://doi.org/10.1136/bmj.d8136), indexed in Pubmed: [22279114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22279114/).
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37(39): 2999–3058, doi: [10.1093/eurheartj/ehw272](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272), indexed in Pubmed: [27567407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567407/).

8. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011; 9(3): 258–270, indexed in Pubmed: [21314632](#).
9. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy — European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015; 36(17): 1012–1022, doi: [10.1093/eurheartj/ehv043](#), indexed in Pubmed: [25694464](#).
10. Chlebus K, Cybulska B, Gruchala M, et al. Prevalence, diagnosis, and treatment of familial hypercholesterolaemia in outpatient practices in Poland. *Kardiol Pol*. 2018; 76(6): 960–967, doi: [10.5603/KPa2018.0053](#), indexed in Pubmed: [29399758](#).
11. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ, et al. Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N Engl J Med*. 2016; 375(17): 1628–1637, doi: [10.1056/NEJMoa1602777](#), indexed in Pubmed: [27783906](#).
12. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34(45): 3478–3490a, doi: [10.1093/eurheartj/ehv273](#), indexed in Pubmed: [23956253](#).
13. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016; 37(29): 2315–2381, doi: [10.1093/eurheartj/ehw106](#).
14. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2017. *Endocr Pract*. 2017; 23(2): 207–238, doi: [10.4158/EP161682.CS](#), indexed in Pubmed: [28095040](#).
15. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of very low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(5): 471–482, doi: [10.1016/j.jacc.2016.11.037](#), indexed in Pubmed: [28153102](#).
16. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 1998; 339(1): 12–20, doi: [10.1056/NEJM199807023390103](#), indexed in Pubmed: [9647874](#).
17. Varady KA, Jones PJH. Combination diet and exercise interventions for the treatment of dyslipidemia: an effective preliminary strategy to lower cholesterol levels? *J Nutr*. 2005; 135(8): 1829–1835, doi: [10.1093/jn/135.8.1829](#), indexed in Pubmed: [16046704](#).
18. Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials. Munich, Germany, June 27, 2010.
19. Abe M, Maruyama N, Okada K, et al. Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on kidney function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy. *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18(11): 1018–1028, indexed in Pubmed: [21921413](#).
20. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006; 295(13): 1556–1565, doi: [10.1001/jama.295.13.jpc60002](#), indexed in Pubmed: [16533939](#).
21. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011; 365(22): 2078–2087, doi: [10.1056/NEJMoa1110874](#), indexed in Pubmed: [22085316](#).
22. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015; 132(13): 1224–1233, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381](#), indexed in Pubmed: [26330412](#).
23. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary Ssyndrome: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2016; 164(9): 600–607, doi: [10.7326/M15-2994](#), indexed in Pubmed: [26999484](#).
24. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Odyssey Long-Term Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372(16): 1489–1499, doi: [10.1056/NEJMoa1501031](#), indexed in Pubmed: [25773378](#).
25. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372(16): 1500–1509, doi: [10.1056/NEJMoa1500858](#), indexed in Pubmed: [25773607](#).
26. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014; 54: 273–293, doi: [10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025](#), indexed in Pubmed: [24160703](#).
27. Szymański F, Filipiak K, Woźakowska-Kapłon B, et al. Dyslipidemia aterogenna w codziennej praktyce — interdyscyplinarny konsensus polskich ekspertów. *Folia Cardiol*. 2017; 12(1): 33–49, doi: [10.5603/fc.a2016.0106](#).
28. Sliż D, Filipiak KJ, Naruszewicz M, et al. Standards of statin usage in Poland in high-risk patients: 3ST-POL study results. *Kardiol Pol*. 2013; 71(3): 253–259, doi: [10.5603/KP2013.0037](#), indexed in Pubmed: [23575780](#).